

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. August 2002 (29.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/066016 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/20

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01314

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Februar 2002 (08.02.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, JP,
KR, MX, US, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 07 659.2 19. Februar 2001 (19.02.2001) DE

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmanstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RADEMACHER, Tina [DE/DE]; Eifelstrasse 34, 53498 Bad Breisig (DE). SEIBERTS, Frank [DE/DE]; Arienhellerstrasse 64, 56548 Rheinbrohl (DE). BRANDT, Petra [DE/DE]; Kapellenstrasse 2, 56579 Rengsdorf (DE). KRUMME, Markus [DE/DE]; Feldkirchestrass 46, 56567 Neuwied (DE). VON FALKENHAUSEN, Christian [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340 Meckenheim (DE).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MUCOADHESIVE DISPERSIBLE PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ACTIVE-AGENT DOSING IN VETERINARY AND HUMAN MEDICINE

(54) Bezeichnung: MUCOADHÄSIVE ZERFALLSFÄHIGE ARZNEIZUBEREITUNG ZUR WIRKSTOFFVERABREICHUNG IN DER VETERINÄR- UND HUMANMEDIZIN

(57) Abstract: The invention relates to a mucoadhesive dispersible pharmaceutical preparation for active-agent dosing in veterinary or human medicine comprising at least one active agent, characterised in that the preparation comprises a mucoadhesive matrix, which may be dispersed in aqueous media, containing at least one matrix-forming polymer, in which at least one active agent is dissolved or dispersed. The preparation disperses or is broken down within a maximum of 15 minutes after introduction into an aqueous medium or a body fluid, or the preparation forms a gel within a maximum of 15 minutes after introduction in an aqueous medium or a body fluid and disperses or breaks down within a maximum of 30 minutes after said introduction.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine mucoadhäsive Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinär- oder Humanmedizin, mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Zubereitung eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweist, welche mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist, und daß die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zerfällt oder erodiert, oder daß die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zunächst geliert und innerhalb von höchstens 30 min nach diesem Einbringen zerfällt oder erodiert.

WO 02/066016 A2

Mucoadhäsive zerfallsfähige Arzneizubereitung zur Wirkstoffverabreichung in der Veterinär- und Humanmedizin.

- 5 Die Erfindung betrifft mucoadhäsive, in wässrigen Medien schnell zerfallende Arzneizubereitungen zur Verabreichung von Arzneimittelwirkstoffen in schleimhautführenden Körperhöhlen des tierischen oder menschlichen Organismus.
- 10 Die orale Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinärmedizin ist oft mit besonderen Problemen und Mühen verbunden, da das zu behandelnde Tier häufig die Aufnahme des Medikaments verweigert. So ist beispielsweise bei Hauskatzen eine medikamentöse Therapie mittels oraler Wirkstoffapplikation
- 15 äußerst aufwendig und schwierig, da sich diese der Aufnahme von Tropfen oder Tabletten stark widersetzen. Selbst wenn die zu verabreichende Arzneiform beispielsweise in Form fester Partikel unter das Tierfutter gemischt wird, führt dies meist nicht zum Erfolg, da die Tiere beim Fressen selektiv die Aufnahme der Arzneistoffpartikel vermeiden und
- 20 nur das arzneistofffreie Futter aufnehmen. Falls es dennoch zu einer oralen Aufnahme kommen sollte, wird der Arzneistoff meist sofort wieder ausgespuckt, da das Tier das Medikament als Fremdkörper wahrnimmt oder dieses aufgrund seines Geschmacks für giftig oder ungenießbar hält. Daher
- 25 muß der Tierhalter die Darreichungsform direkt applizieren, d. h. diese tief in den Rachen des Tieres einbringen und das Tier gegebenenfalls durch Zuhalten der Schnauze am Ausspucken hindern. Bekanntermaßen ist insbesondere der Umgang mit Katzen diesbezüglich äußerst aufwendig und erfordert in
- 30 der Regel das Tragen von Schutzhandschuhen. Daher bevorzugen viele Tierhalter die Medikation durch den Tierarzt, wodurch zusätzliche Kosten entstehen. Zudem stellt die beschriebene Art der Verabreichung auch eine relativ hohe
- 35 Streßbelastung für das zu behandelnde Tier dar. Ferner ist

auf Grund der erwähnten Umstände nur schwer zu sicherzustellen, daß das Tier tatsächlich die vorgesehene Wirkstoffdosis aufnimmt.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, Darreichungsformen bereitzustellen, durch welche die oben genannten Probleme bei der Verabreichung von Medikamenten an Tiere, insbesondere bei der oralen Verabreichung, vermieden oder zumindest vermindert werden.

10

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch mucoadhäsive Arzneizubereitungen nach den Ansprüchen 1 und 2 und die in den Unteransprüchen beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen.

15

Die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweisen, die aus mindestens einem matrixbildenden Polymer gebildet ist und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist; optional kann diese Matrix auch einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten. Ein wesentliches Merkmal der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen ist ferner, daß diese nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten schnell
20 zerfallen, d. h. innerhalb von maximal 15 min nach dem Einbringen.
25

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß die Zubereitung innerhalb von maximal 15 min
30 nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zunächst geliert und innerhalb von maximal 30 min nach diesem Einbringen zerfällt oder erodiert.

Mucoadhäsive Darreichungsformen sind bereits mehrfach beschrieben worden, allerdings handelt es sich dabei nicht um
35

schnell zerfallende Arzneiformen. Das US-Patent 5,750,136 beschreibt eine mucoadhäsive Darreichungsform, die an der Mucosa haftet und eine andauernde, verzögerte Wirkstoffabgabe ermöglicht. Ferner wird in US 5,908,637 eine mucoadhäsive Darreichungsform beschrieben, die zur Abgabe von Heparin geeignet ist und eine verlängerte Abgabe des Wirkstoffs an die Schleimhaut ermöglicht. Im US-Patent 5,942,243 wird eine mucoadhäsive Darreichungsform zur Wirkstoffverabreichung an Tiere offenbart, welche eine anhaltende, verzögerte Wirkstoffabgabe bewirkt.

Des weiteren wird auf US 4,948,580 hingewiesen, wo eine bioadhäsive Rezeptur beschrieben wird, die als orales Freisetzungsmedium für sterioide, antibakterielle und antifungizide Wirkstoffe verwendet werden kann und aus einer gefriergetrockneten Polymermischung hergestellt ist. Schließlich ist aus US 5,225,196 eine bioadhäsive Rezeptur zur kontrollierten Wirkstoffabgabe bekannt, welche ein wasserquellendes Polymer enthält, das allerdings quervernetzt und wasserunlöslich ist. Keine der genannten mucoadhäsiven Arzneiformen besitzt die Eigenschaft, in wässrigen Medien schnell (d. h. innerhalb von 15 min) zu zerfallen.

Der wesentliche Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen besteht darin, daß die mucoadhäsive, schnell zerfallende Arzneiform nur kurzzeitig mit der Zielschleimhaut des zu therapierenden Tieres in Kontakt kommen muß, um ein Festhaften der Arzneiform an der Schleimhautoberfläche bewirken. Dies hat zur Folge, daß die Arzneiform durch das Tier nicht mehr ausgespuckt oder abgeschüttelt werden kann. Erreicht wird dies im wesentlichen durch die mucoadhäsive Formulierung der Arzneizubereitung. Sobald die Arzneizubereitung Feuchtigkeit aufnimmt, wie es durch Berührung mit Schleimhäuten zu erwarten ist, setzt die klebende Wirkung der mucoadhäsiven Formulierung ein. Selbst wenn das behandelte Tier versucht, durch Kauen oder Lecken die Arzneiform

zu beseitigen, wird dadurch die Haftung des Systems zusätzlich unterstützt.

Auf diese Weise wird eine einfache und sichere Wirkstoff-Applikation ermöglicht, und es wird insbesondere die Aufnahme der vorgesehenen Wirkstoffdosis sichergestellt, da aufgrund der Schleimhaut-Haftung ein Ausstoßen oder Aus-

5 spucken der Darreichungsform nicht mehr möglich ist.

10 Als Zielschleimhaut kommen in erster Linie die Mundschleimhaut sowie die Schleimhäute des Rachens und der Nase in Betracht. Dies schließt nicht aus, daß die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen auch auf anderen Schleimhäuten des menschlichen oder tierischen Körpers, wie z. B. intestinale

15 oder vaginale Schleimhäute, appliziert werden können. Grundsätzlich eignen sich die erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Arzneizubereitungen zur Wirkstoffabgabe in allen schleimhautführenden Körperhöhlen, beispielsweise auch zur Anwendung im Uterus.

20 Nach der Applikation auf eine Schleimhautoberfläche und dem Festhaften der Arzneiform auf dieser beginnt die Arzneiform unter der Einwirkung von Feuchtigkeit oder des umgebenden wässrigen Mediums, z. B. Körperflüssigkeiten, zu zerfallen.

25 Gleichzeitig wird dabei der in der Arzneiform enthaltende Wirkstoff freigesetzt und kann nun entweder direkt über die betreffende Schleimhaut, z. B. die Mundschleimhaut, resorbiert werden, oder durch die umgebende Körperflüssigkeiten (z. B. Speichel) weitertransportiert und an einem anderen

30 Ort resorbiert werden. Beispielsweise können die von einer auf der Mundschleimhaut haftenden Wirkstoffzubereitung freigesetzten Wirkstoffe im Speichel gelöst oder dispergiert werden. Anschließend gelangt diese Speichel-Wirkstoff-Lösung in den Magen-Darm-Trakt, wo der/die Wirk-

35 stoff(e) resorbiert wird/werden. Vorzugsweise handelt es

sich bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen um orale Darreichungsformen.

Der Zerfallsvorgang ist innerhalb von 15 min im wesentlichen beendet, sofern die auf der Schleimhaut haftende Arzneiform während dieser Zeit von einem wässrigen Medium, z. B. einer Körperflüssigkeit, umgeben war. Gemäß bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung sind die Arzneiformen so gestaltet, daß sie innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfallen.

Die angegebenen Zerfallszeiten beruhen auf der Zerfallszeitenmessung nach Pharm. Eur. 2.9.1 "Zerfallszeiten von Tabletten und Kapseln."

Die angegebenen Zerfallszeiten können durch die Verwendung von matrixbildenden Polymeren, welche unterschiedliche Zerfalls- bzw. Löslichkeitscharakteristiken haben, in den genannten Bereichen eingestellt werden. Beispielsweise zerfällt ein "Wafer" auf der Basis von Polyvinylalkohol erheblich schneller als ein HPMC-Wafer. Durch Mischen entsprechender Polymerbestandteile läßt sich also die Zerfallszeit justieren. Darüber hinaus sind Sprengmittel bekannt, welche Wasser in die Matrix "ziehen" und diese von innen her aufsprengen. Folglich können auch solche Sprengmittel zwecks Einstellung der Zerfallszeit zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen, schnell zerfallenden mucoadhäsiven Arzneizubereitungen stellen vorzugsweise flächenhafte Gebilde dar, die im folgenden als "Wafer" bezeichnet werden. Weiterhin ist es auch möglich, diese Zubereitungen in Form von Pellets, Kapseln, oder Tabletten herzustellen.

Die genannten Wafer sind vergleichsweise dichte Gebilde und weisen bevorzugt eine Dichte zwischen $0,3 \text{ g/cm}^3$ und $1,7 \text{ g/cm}^3$ auf, besonders bevorzugt zwischen $0,5 \text{ g/cm}^3$ und $1,5$

g/cm³, und am meisten bevorzugt zwischen 0,7 g/cm³ und 1,3 g/cm³.

Die Gesamtdicke der erfindungsgemäßen Zubereitungen, insbesondere der Wafer, beträgt vorzugsweise 5 µm bis 10 mm, bevorzugt 30 µm bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,1 mm bis 1 mm. Die Wafer können vorteilhaft runde, ovale, ellipsenförmige, drei-, vier- oder vieleckige Formen aufweisen, sie können aber auch eine beliebig gerundete Form haben.

Die Oberfläche der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist üblicherweise glatt; jedoch kann es vorteilhaft sein, die Oberfläche mit Erhebungen und Vertiefungen zu versehen, z. B. in Gestalt von Noppen oder Rillen.

Die Erfindung schließt auch Zubereitungen der genannten Art mit ein, die in Form dünner, fester Schäume vorliegen. Wafer in Form dünner Schäume sind vorteilhaft, da sie auf Grund ihrer großen spezifischen Oberfläche schnell anhaften, andererseits aber auch schnell zerfallen. Die Dichte dieser verfestigten Schäume liegt vorzugsweise zwischen 0,01 g/cm³ und 0,8 g/cm³, besonders bevorzugt zwischen 0,08 g/cm³ und 0,4 g/cm³, und am meisten bevorzugt zwischen 0,1 g/cm³ und 0,3 g/cm³. Bei der Berechnung der Dichte wird das durch den Gesamtkörper des Schaums ausgefüllte oder umhüllte Volumen zugrunde gelegt.

Die genannten Schäume können durch Einleiten und Dispergieren von Gasen mit Hilfe spezieller Schaumaufschlag-Vorrichtungen erzeugt werden, oder durch das Lösen von Gas unter Druck und anschließende Entspannung der Lösung.

Die mucoadhäsive, zerfallsfähige Matrix der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen weist mindestens ein matrixbildendes Polymer auf. Das oder die matrixbildende(n) Polymer(e) stellt/stellen einen wesentlichen Bestandteil der Matrix

dar; der Polymer-Anteil beträgt mindestens 3 Gew.-% und höchstens 98 Gew.-%, vorzugsweise 7 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung. Die mucoadhäsiven Eigenschaften sowie die Zerfalls-Eigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der matrixbildenden Polymers/Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere in der Zubereitung bestimmt.

Als matrixbildende Polymere, welche Bestandteile einer erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Formulierung sein können, kommen - ohne andere geeignete Rohstoffe auszuschließen - vorzugsweise folgende Polymere in Betracht:

Polyvinylalkohol (z. B. Mowiol®); Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel), Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose; Stärke und Stärkederivate; Gelatine (verschiedene Typen); Polyvinylpyrrolidon; Gummi arabicum; Pullulan; Acrylate; Polyethylenoxid, insbesondere die Typen Polyox 10, Polyox 80, Polyox 205, Polyox 301, Polyox 750 (Fa. Union Carbide); Copolymere aus Methylvinyl-Ether und Maleinsäure-Anhydrid (Gantrez-Copolymere, insbesondere die Typen ES, MS, S; Fa. ISP Global Technologies GmbH).

Neben den matrixbildenden Polymeren können der Matrix wahlweise Hilfsstoffe zugesetzt werden. Hierfür kommen Füllstoffe (z. B. SiO₂); Farbstoffe und Pigmente (z. B. Chino-lingelb oder TiO₂); Sprengmittel, insbesondere Sprengmittel, die Wasser in die Matrix hineinziehen und die Matrix von innen her sprengen (z. B. Aerosil); Emulgatoren (z. B. polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester wie TWEEN® oder polyethoxylierte Fettalkohole wie BRIJ®); Weichmacher (z. B. Polyethylenglykol, Glycerin); Süßstoffe (z. B. Aspartam,

Saccharin); Konservierungsmittel (z. B. Sorbinsäure und deren Salze) und Aromastoffe in Betracht.

5 Ferner können als Hilfsstoffe auch Stabilisatoren oder Antioxidantien hinzugefügt werden, wie z. B. Ascorbylpalmitat, Natriumdisulfit, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin C; sowohl einzeln als auch in Kombination untereinander, oder in Kombination mit anderen Hilfsstoffen.

10 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher.

15 Der Zusatz von Aromastoffen ist vorteilhaft, weil dadurch die Akzeptanz der Arzneizubereitung bei einer direkten oralen Aufnahme durch das zu behandelnde Tier verbessert wird. Ein durch den Arzneimittelwirkstoff verursachter unangenehmer Geruch oder Geschmack kann durch Beimischung eines geeigneten Geschmacks- oder Aromastoffes überlagert werden.
20 Bei der Auswahl solcher Stoffe werden vorzugsweise die bekannten Vorlieben der zu behandelnden Tiere berücksichtigt. Beispielsweise ist bekannt, daß Käse-, Sahne- und Baldrian-Aromen besonders vorteilhaft in Arzneizubereitungen eingesetzt werden können, die für die Verabreichung an Katzen
25 bestimmt sind. Darüber hinaus können auch Fleisch-, Wurst- und Fisch-Aromen vorteilhaft eingesetzt werden, um die Bereitschaft eines Tieres zur oralen Aufnahme einer Arzneizubereitung zu erhöhen. Für bestimmte Tiergruppen sind dagegen Frucht- oder Kräuter-Aromen, wie Bananen-, Erdbeer-,
30 Minze-, Kakao-, Nuss- oder Kaffee-Aromen; ebenso können Mischungen verschiedener Aromen eingesetzt werden.

35 Ebenso sollte bei der Auswahl der genannten Farbstoffe oder Pigmente auf die Wahrnehmungsfähigkeiten der zu behandeln-

den Tiere Rücksicht genommen werden. Beispielsweise ist eine dunkle Färbung des Systems (d. h. der Arzneizubereitung), z. B. in den Farben Blau oder Schwarz, gerade für Katzen besonders vorteilhaft, da diese nur zur Schwarz-Weiß-Unterscheidung in der Lage sind.

Die mucoadhäsive Matrix enthält ferner einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe; hierbei handelt es sich vorzugsweise um Wirkstoffe, die in der Veterinärmedizin zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden. Darüber hinaus kann es sich aber auch um Wirkstoffe handeln, die bei der medikamentösen Therapie in der Humanmedizin verwendet werden. Der Wirkstoff-Gehalt beträgt mindestens 0,1 Gew.-%, höchstens aber 50 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Nachfolgend werden die im veterinärmedizinischen Bereich eingesetzten Wirkstoffe aufgeführt, welche in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthalten sein können und mittels dieser verabreicht werden können; die Aufzählung ist nicht abschließend.

Die in der Veterinärmedizin verwendeten pharmazeutischen Wirkstoffe lassen sich in Gruppen gemäß ATCvet (Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products); es handelt sich dabei um ein gebräuchliches Klassifizierungssystem. Mit Hilfe des ATCvet-Codes lassen sich Tierarzneimittel in therapeutische Kategorien einteilen. Damit wird das Auffinden von Tierarzneimitteln für bestimmte Indikationen und Anwendungsweisen wesentlich erleichtert. Die Liste umfaßt folgende Gruppen und Einzelstoffe:

QA - Gastroenterologica und Betain, Pepsin, Citronensäure, Calciumcarbonat, Magnesiumsubcarbonat, Natriumchlorid, Natriumphosphat, Prifiniumbromid, Wismutsubcarbonat, Enterococcus (Streptococcus) faecium, Hefe, Methionin, Magnesium-

peroxid, Pectin, Tannin, Neomycin, Biotin, Wismutsubnitrat, Papaverin, Sulfaguanidin, Calciumphosphat, Cholecalciferol, Eisengluconat, Nicotinamid, Pyridoxinhydrochlorid, Retinol, Riboflavin, Thiamin, Metronidazol, Spiramycin;

5 QB - Blut und Blutbildende Organe;

QC - Cardiovasculäres System; Enalapril, Furosemid, Etilefrin, Propentofyllin, Benazepril, Ramipril, Nicergolin, Pimobendan;

10 QD - Dermatologica; alpha-Tocopherol, Chlorophenaminmalein, Cholecalciferol, Inositol, Lecithin, Linolensäure, Mepyramin, Prednisolon, Retinol, Biotin, Griseofulvin, Cefalexin,;

15 QG - Gynäkologica einschließlich Geschlechtshormone; Chlorophyll, Metamizol, Nitrofurantoin, Pyridoxinhydrochlorid, Ephedrin, Chlormadinon, Metergolin, Tetrazyklin, Estriol, Megestrol, Medroxyprogesteron;

QH - Hormonales System (ohne Geschlechtshormone); Methionin, Nicotinamid, Pyridoxinhydrochlorid, Flumetason, Prednisolon, Hydroxyzin;

20 QJ - Antiinfektiva; Ampicillin, Amoxicillin, Clavulansäure, Cefadroxil, Cefalexin, Clindamycin, Difloxacin, Doxycyclin, Enrofloxacin, Lincomycin, Marbofloxacin, Sulfadimidin, Sulfadimethoxin, Trimethoprim, Metronidazol, Spiramycin;

25 QM - Muskel- und Skelettsystem; Phenylbutazon, Meloxicam, Cyanocobalamin, Dexamethason, Carprofen, Flunixin, Phenylbutazon, Pyridoxinhydrochlorid, Prednisolon, Suxibuzon, Aluminiummagnesiumsilikat, Nifluminsäure, Thiamine;

30 QN - Nervensystem; Acepromazin, Clomipramin, Physostigmin, Ketamin, Selegilin, Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Phenylbutazon, Detomedine); Anästhetika oder Sedativa wie z. B. Medetomidine, Detomidine, Dexmedetomidine; Antisedativa wie z. B. Atipamezole; Analgetika;

QP - Antiparasitika; Epsiprantel, Nitroscanat, Piperazin, Pyrantel, Oxantel, Fenbendazol, Praziquantel, Nitenpyram,

Praziquantel, Febantel, Flubendazol, Milbemycinnoxim, Mebendazol, Lufenuron, Carnidazol, Niclosamid, Tetramisol;
QR - Respirationssystem; Chlorophenaminmalein, Dextromethorphan, Ephedrin, Guaifenesin, Theophyllin;
5 QS - Sinnesorgane; Betamethason, Neomycin, Dexamethason, Gentamycin;
QV - Varia; Mitotan.

10 Als Wirkstoffe kommen ferner pharmakologisch aktive Substanzen in Betracht, die in den nachfolgend genannten Klassen oder Gruppen enthalten sind:

α -adrenerge Agonisten; β -adrenerge Agonisten; α -adrenerge Blocker; β -adrenerge Blocker; Alkohol-Entwöhnungsmittel;
15 Aldose-Reductase-Inhibitoren; Anabolica; narkotische Analgetica, vorzugsweise Codeine, Morphinderivate;
nicht-narkotische Analgetica, vorzugsweise Salicylate und deren Derivate; Androgene; Anaesthetica; Appetitzügler;
Anthelmintica (wirksam gegen Cestoden, Nematoden, Onchocerca, Schistosomen oder Trematoden); Anti-Akne-Wirkstoffe;
20 Anti-Allergica, Antiamöbica (amöbizide Wirkstoffe); Anti-Androgene; Wirkstoffe gegen Angina pectoris; Antiarrhythmica; anti-arteriosklerotische Wirkstoffe; anti-arthritische / antirheumatische Wirkstoffe; antibakterielle Wirkstoffe
25 (Antibiotica), vorzugsweise Aminoglycoside, Amphenicole, Ansamycine, β -Lactame (insbesondere Carbapeneme, Cephalosporine, Cephamycine, Monobactame, Oxacepheme, Penicilline), Lincosamide, Macrolide, Polypeptide, Tetracycline; synthetische antibakterielle Wirkstoffe, vorzugsweise 2,4-Di-
30 aminopyrimidine, Nitrofurane, Chinolone und -analoge, Sulfonamide, Sulfone; Anticholinergica; Anticonvulsiva; Antidepressiva, vorzugsweise bipyklische Antidepressiva, Hydrazide, Hydrazine, Pyrrolidone, tetrazyklische Antidepressiva; trizyklische Antidepressiva, polycyclische Imide; antidiabetische Mittel, vorzugsweise Biguanide, Sulfonyl-

harnstoff-Derivate; antidiarrhöische Wirkstoffe; Antidiuretica; Anti-Estrogene; Antimykotica / fungizide Wirkstoffe, vorzugsweise Polyene; synthetische Antimykotica / fungizide Wirkstoffe, vorzugsweise Allylamine, Imidazole, Triazole;

5 Antiglaukom-Wirkstoffe; Antigonadotropine; Wirkstoffe gegen Gicht; Antihistaminica, vorzugsweise Alkylamin-Derivate, Aminoalkyl-Ether, Ethylendiamin-Derivate, Piperazine, trizyklische Verbindungen (insbesondere Phenothiazine); antihyperlipoproteinämische Wirkstoffe (Lipidsenker), vorzugsweise Aryloxyalkansäure-Derivate (insbesondere Clofi-

10 brinsäurederivate und -analoge), Gallensäuren-sequestrierende (maskierende) Substanzen, HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren, Nicotinsäure-Derivate, Schilddrüsenhormone und Analoge davon; antihypertonische / blutdrucksenkende Wirkstoffe, vorzugsweise Benzothiadiazin-Derivate, N-Carboxyalkyl-

15 (Peptid/Lactam)-Derivate, Guanidin-Derivate, Hydrazine / Phthalazine, Imidazol-Derivate, quaternäre Ammoniumverbindungen, Chinazolin-Derivate, Reserpin-Derivate, Sulfonamid-Derivate; Wirkstoffe gegen Schilddrüsenüberfunktion; Wirkstoffe gegen Hypotonie; Wirkstoffe gegen Schilddrüsen-

20 Unterfunktion; nicht-steroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (Antiphlogistica), vorzugsweise Aminoarylcarbonsäure-Derivate, Arylessigsäure-Derivate, Arylbuttersäure-Derivate, Arylcarbonsäure-Derivate, Arylpropionsäure-Derivate,

25 Pyrazole, Pyrazolone, Salicylsäure-Derivate, Thiazincarboxamide; Anti-Malaria-Wirkstoffe, vorzugsweise Chinin und dessen Salze, Säuren und Derivate; Anti-Migräne-Wirkstoffe; Wirkstoffe gegen Übelkeit; antineoplastische Wirkstoffe, vorzugsweise alkylierende Agenzien (insbesondere Alkylsulfonate, Aziridine, Ethylenimine und Methylmelamine, Stick-

30 stoffsenfgase, Nitrosoharnstoffe), antibiotische Wirkstoffe, Antimetabolite (insbesondere Folsäure-Analogue, Purin-Analogue, Pyrimidin-Analogue), Enzyme, Interferone, Interleukine; hormonale antineoplastische Wirkstoffe, vorzugsweise

35 Androgene, anti-adrenale Wirkstoffe, Anti-Androgene, Anti-

Estrogene (insbesondere Aromatase-Inhibitoren); antineoplastische Diätzusätze; Anti-Parkinson-Wirkstoffe; Wirkstoffe gegen Phäochromocytome; Wirkstoffe gegen Pneumocystis; Wirkstoffe zur Behandlung von Prostata-Hypertrophie; Anti-Protozoen-Wirkstoffe, vorzugsweise gegen Leishmania, Trichomonas, Trypanosoma; antipruritische Wirkstoffe; Antipsoriasis-Wirkstoffe; antipsychotische Wirkstoffe, vorzugsweise Butyrophenone, Phenothiazine, Thioxanthene, andere tricyclische Wirkstoffe, 4-Arylpiperazine, 4-Arylpiperidine; antipyretische Wirkstoffe; Mittel gegen Rickettsien; Mittel gegen Seborrhöe; Antiseptica, vorzugsweise Guanidine, Halogene und Halogen-Verbindungen, Nitrofurane, Phenole, Chinoline; antispastische / krampflösende Wirkstoffe; Antithrombotica; Antitussiva; Anti-Ulcus-Wirkstoffe; Uricostatica (Antiurolithica); Antivenenum; antivirale Wirkstoffe, vorzugsweise Purine, Pyrimidinone; Anxiolytica, vorzugsweise Arylpiperazine, Benzodiazepin-Derivate, Carbamate; Benzodiazepin-Antagonisten; Bronchodilatatoren, vorzugsweise Ephedrin-Derivate, quaternäre Ammonium-Verbindungen, Xanthin-Derivate; Calciumkanal-Blocker, vorzugsweise Arylalkylamine, Dihydropyridin-Derivate, Piperazin-Derivate; Calcium-Regulatoren; Cardiotonica; Chelat- bzw. Komplexbildner; Cholecystokinin-Antagonisten; cholelitholytische Wirkstoffe; Choleretica; Cholinergica; Cholinesterase-Inhibitoren; Cholinesterase-Reaktivatoren; ZNS-Stimulantien; Dekongestionsmittel; prophylactische Mittel gegen Zahnkaries; Depigmentierungs-Mittel; Diuretica, vorzugsweise organische Quecksilberverbindungen, Pteridine, Purine, Steroide, Sulfonamid-Derivate, Uracile; Dopaminrezeptor-Agonisten; Wirkstoffe gegen Ektoparasiten; Enzyme, vorzugsweise Verdauungsenzyme, Penicillin-inaktivierende Enzyme, proteolytische Enzyme; Enzym-induzierende Wirkstoffe; steroidale und nicht-steroidale Estrogene; Magensekretion-Inhibitoren; Glucocorticoide; Gonaden-stimulierende Wirkstoffe; gonadotrope Hormone; Wachstumshormon-Inhibitoren; Wachstumshormon-

Releasing-Faktor; Wachstums-Stimulantien; hämolytische
Wirkstoffe; Heparin-Antagonisten; hepatoprotektive Mittel,
Wirkstoffe zur Behandlung von Leberkrankheiten; Immunomodu-
latoren; Immunsupprimierende Wirkstoffe; Ionenaustauscher-
5 Harze; Laktation-stimulierende Hormone; LH-RH-Agonisten;
lipotrope Wirkstoffe; Mittel gegen Lupus erythematosus; Mi-
neralocorticoide; Miotica; Monoaminoxidase-Inhibitoren; Mu-
colytica; Muskelrelaxantien; Narcotica-Antagonisten; neuro-
protektive Wirkstoffe; Nootropica; Ophthalmica; Ovarialhor-
10 mone; Oxytozica; Pepsin-Inhibitoren; Peristaltik-Stimu-
lantien; Progestogene; Prolactin-Inhibitoren; Prostaglandi-
ne und -analoge; Protease-Inhibitoren; Atmungs-Stimulan-
tien; Sklerosierungsmittel; Sedativa / Hypnotica, vorzugs-
weise acyclische Ureide, Alkohole, Amide, Barbitursäure-
15 Derivate, Benzodiazepin-Derivate, Bromide, Carbamate, Chlo-
ral-Derivate, Piperidindione, Chinazolon-Derivate; Thrombo-
lytica; thyreotrope Hormone; Uricosurica; Vasodilatatoren
(cerebral); Vasodilatatoren (coronar); Vasodilatatoren (pe-
ripher); vasoprotektive Mittel; Vitamine, Vitamin-Vor-
20 stufen, Vitamin-Extrakte, Vitamin-Derivate; Wundmittel.

Die vorstehende Liste ist nicht abschließend. Sie umfaßt
sowohl Wirkstoffe, die in der humanmedizinischen Therapie
oder Prophylaxe angewandt werden, als auch solche, die im
25 veterinärmedizinischen Bereich eingesetzt werden können.

Um die Wirkstoffaufnahme zu unterstützen, ist gemäß einer
weiteren bevorzugten Ausführungsform der Zusatz von Agenzi-
en vorgesehen, welche die Wirkstoffaufnahme beschleunigen
30 (Enhancer). Als Enhancer kommen insbesondere in Betracht:
Propandiol, Dexpanthenol, Ölsäure; der/die Enhancer können
beispielsweise aus folgender Gruppe ausgewählt sein: Gesät-
tigte oder ungesättigte Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe, ge-
radkettige oder verzweigt-kettige Fettalkohole, Dimethylsul-
35 foxid, Propylenglykol, Decanol, Dodecanol, 2-Octyldodeca-

- nol, Glycerin, Isopropylidenglycerol, Transcutol (= Diethylenglycol-monoethylether), DEET (= N,N-Diethyl-m-Toluolamid), Solketal, Ethanol oder andere Alkohole, Menthol und andere ätherische Öle oder Bestandteile ätherischer Öle,
5 Laurinsäurediethanolamid, D-alpha-Tocopherol und Dexpanthenol; die vorstehende Aufzählung ist nicht abschließend. Auch Kombinationen von zwei oder mehreren Enhancersubstanzen lassen sich vorteilhaft einsetzen.
- 10 Die Wirkstoffaufnahme läßt sich ferner mittels durchblutungsfördernder Stoffe verbessern, welche den erfindungsgemäßen Zubereitungen zugesetzt werden können. Hierzu zählen insbesondere Menthol, Eukalyptol, Ginkgo-Extrakt, Geraniumöl, Campher, Krauseminzöl, Wacholderbeerenöl und Rosmarin.
- 15 Diese durchblutungsfördernden Stoffe können einzeln oder in Kombination, oder auch in Kombination mit einem oder mehreren der vorgenannten Enhancer-Stoffe eingesetzt werden.
- 20 Die erfindungsgemäßen mucoadhäsiven Zubereitungen können vorteilhaft zur Verabreichung von Wirkstoffen an Haus- oder Nutztiere oder andere Tiere, sowie an den Menschen, verwendet werden, insbesondere zur oralen Verabreichung von Medikamenten.
- 25 Die Applikation von Wirkstoffen mittels der erfindungsgemäßen Zubereitungen kann besonders vorteilhaft bei mittelgroßen Haustieren wie Katze, Hund oder Kaninchen, bei kleinen Tieren wie Hamster oder Maus als auch bei großen Tieren wie Großkatzen (Löwe, Tiger) oder auch Nutztieren (Rind, Schaf,
30 Pferd) eingesetzt werden. Die Darreichungsform kann dabei direkt in das Tiermaul appliziert werden, sie kann aber auch mit Hilfe eines Applikators verabreicht werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Zubereitungen unter das Futter gegeben werden, wobei Trockenfutter zu bevorzugen

ist (was aber feuchtigkeitshaltige Futter nicht ausschließt).

Die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Zubereitungen wird an Hand der nachfolgenden Rezepturen beispielhaft erläutert:

Beispiel 1:

10	Walocel ⁽¹⁾ CRT 30	61,2	Gew.-%
	Metolose ⁽²⁾ 60SH-50	8,46	Gew.-%
	Wasser ⁽⁴⁾		
	Chlorphenamin*	10	Gew.-%
	Propandiol	5,4	Gew.-%
15	Mowiol ⁽³⁾ 15-79	12,24	Gew.-%
	Aroma	2,7	Gew.-%

20 Beispiel 2:

	Walocel ⁽¹⁾ CRT 30	82,5	Gew.-%
	Chlorphenamin*	10	Gew.-%
	Propandiol	4,5	Gew.-%
25	Wasser ⁽⁴⁾		
	Aspartam	3	Gew.-%

Beispiel 3:Wasser:Alkohol⁽⁴⁾

	Wirkstoff	20	Gew.-%
5	Polyox 10	39,98	Gew.-%
	Propandiol-1,2	10	Gew.-%
	Dexpanthenol	10	Gew.-%
	Menthol	10	Gew.-%
	Eukalyptol	10	Gew.-%
10	Azorubin	0,02	Gew.-%

Beispiel 4:Wasser: ⁽⁴⁾

15	Wirkstoff	15	Gew.-%
	Gantrez MS 955	25	Gew.-%

***Wirkstoff**

20

⁽¹⁾Natrium-Carboxymethylcellulose⁽²⁾Handelsname für Hydroxymethylpropylcellulose (HPMC)⁽³⁾Fa. Hoechst/Aventis AG.⁽⁴⁾Der Wasser-Anteil (bzw. Wasser-Alkohol-Anteil; Bsp. 3)

25 beträgt bei der Herstellung zwischen 80 und 90 %, bezogen
auf den Trocken-Anteil.

Wafer-Herstellung

30 nach den Rezepturen der Beispiele 1 und 2:

Beispiel 1:

Der angegebene Anteil Polyvinylalkohol wird bei 90 °C in
Wasser gelöst. Anschließend wird die Lösung wieder auf
35 Raumtemperatur abgekühlt und Propandiol hinzugegeben.

Anschließend folgt die Zugabe des Wirkstoffs. Danach werden Walocel CRT 30 und Metolose 60SH-50 portionsweise unter Rühren zugegeben. Zum Schluß wird der Aromastoff (z. B. Sahne-Aroma) eingearbeitet. Die Lösung ist fertig, wenn alle Bestandteile gelöst sind. Die Lösung wird auf eine Folie gegossen und getrocknet; anschließend wird die Folie durch Längs- und Querschneiden vereinzelt, so daß einzelne Wafer erhalten werden.

10 Beispiel 2:

Walocel CRT 30 wird in kaltem Wasser gelöst, anschließend werden Propandiol und Aspartam zugegeben. Schließlich erfolgt die Zugabe des Wirkstoffs. Die Lösung ist fertig, wenn alle Bestandteile gelöst sind. Die Lösung wird auf eine Folie gegossen und getrocknet; anschließend wird die Folie durch Längs- und Querschneiden vereinzelt, so daß einzelne Wafer erhalten werden.

Ansprüche

1. Mucoadhäsive Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinär- oder Humanmedizin, mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweist, welche mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist, und daß die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zerfällt oder erodiert.

2. Mucoadhäsive Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoffen in der Veterinär- oder Humanmedizin, mit einem Gehalt an mindestens einem Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallsfähige Matrix aufweist, welche mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält und in welcher mindestens ein Wirkstoff gelöst oder dispergiert ist, und daß die Zubereitung innerhalb von höchstens 15 min nach dem Einbringen in ein wässriges Medium oder in Körperflüssigkeiten zunächst geliert und innerhalb von höchstens 30 min nach diesem Einbringen zerfällt oder erodiert.

3. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie flächenförmig ist, wobei die Dichte dieser flächenförmigen Zubereitung vorzugsweise zwischen $0,3 \text{ g/cm}^3$ und $1,7 \text{ g/cm}^3$, besonders bevorzugt zwischen $0,5 \text{ g/cm}^3$ und $1,5 \text{ g/cm}^3$, und am meisten bevorzugt zwischen $0,7 \text{ g/cm}^3$ und $1,3 \text{ g/cm}^3$ liegt.

4. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Gesamtdicke 5 µm bis 10 mm, bevorzugt 30 µm bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,1 mm bis 1 mm beträgt.

5

5. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines Pellets, einer Kapsel oder einer Tablette vorliegt.

10

6. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfällt.

15

7. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Hilfsstoff enthält, wobei der/die Hilfsstoffe aus der Füllstoffe, Farbstoffe, Sprengmittel, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien und Aromastoffe umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind.

20

8. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher enthält.

25

9. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Enhancer und/oder mindestens einen durchblutungsfördernden Stoff enthält.

30

10. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine runde oder ellipsenförmige oder ovale Form, oder eine drei-,

35

vier- oder vieleckige Form, oder eine unregelmäßig gerundete Form aufweist.

11. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie als fester Schaum vorliegt, wobei die Dichte dieses verfestigten Schaumes vorzugsweise zwischen $0,01 \text{ g/cm}^3$ und $0,8 \text{ g/cm}^3$, besonders bevorzugt zwischen $0,08 \text{ g/cm}^3$ und $0,4 \text{ g/cm}^3$, und am meisten bevorzugt zwischen $0,1 \text{ g/cm}^3$ und $0,3 \text{ g/cm}^3$ liegt.

12. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das/die matrixbildende(n) Polymer(e) aus der Polyvinylalkohol, Cellulose-derivate, Stärke und Stärkederivate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Gummi arabicum, Pullulan, Acrylate, Polyethylenoxid und Copolymere aus Methylvinyl-Ether und Maleinsäure-Anhydrid umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind, wobei die Gruppe der Cellulosederivate bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose umfaßt.

13. Mucoadhäsive Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem/den Wirkstoff(en) um Wirkstoff(e) handelt, der/die in der veterinärmedizinischen oder humanmedizinischen medikamentösen Therapie verwendet wird/werden, wobei der/die Wirkstoff(e) vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, welche Gastroenterologika, kardiovaskuläre Wirkstoffe, Dermatologika, Gynäkologika, Sexualhormone, Hormone, das hormonale System beeinflussende Wirkstoffe, Antiinfektiva, auf das Muskel- und Skelettsystem wirkende Stoffe, auf das Nervensystem wirkende Stoffe, Analgetika, Anästhetika, Sedativa, Antisedativa, Antiparasitika, auf das Re-

spirationssystem wirkende Stoffe, sowie auf die Sinnesorgane wirkende Stoffe umfaßt.

- 5 14. Verwendung einer mucoadhäsiven Zubereitung nach einer der Ansprüche 1 bis 13 zur Verabreichung von Wirkstoff(en) an ein Haus- oder Nutztier oder ein anderes Tier, insbesondere an Katze, Hund oder ein Nagetier.
- 10 15. Verwendung einer mucoadhäsiven Zubereitung nach einer der Ansprüche 1 bis 13 zur Verabreichung von Wirkstoff(en) an eine Schleimhaut eines menschlichen oder tierischen Organismus, vorzugsweise zur oralen Verabreichung.
- 15 16. Verfahren zum Verabreichen von pharmazeutischen Wirkstoff(en) an einen tierischen Organismus durch Applizieren einer wirkstoffhaltigen, mucoadhäsiven, in wässrigen Medien zerfallsfähigen Arzneimittelzubereitung auf eine Schleimhautoberfläche dieses Organismus, wobei die Zubereitung auf dieser Oberfläche haftet und unter der Einwirkung der umge-
- 20 benden wässrigen Körperflüssigkeiten innerhalb von 15 min nach der Applikation zerfällt.

